

На правах рукописи

ДЮСЕМБИНОВА

ШОЛПАН ДУЛАТОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
К ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАДЕРЖКИ СОЗРЕВАНИЯ ЦНС
У ПЛОДОВ, ИМЕЮЩИХ ЗАДЕРЖКУ РОСТА**

3.1.4. – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Павлова Наталия Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ремнева Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Кузнецова Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, профессор Центра симуляционного обучения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.1spbgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Известно, что задержка роста и развития является универсальной реакцией плода на плацентарную дисфункцию. Данная патология является междисциплинарной проблемой и привлекает внимание акушеров-гинекологов, перинатологов, неонатологов, неврологов, эндокринологов [Белоусова Т.В., 2015; Yada V.S., 2015; Malhotr A.A., 2019]. Встречаемость данного осложнения в структуре акушерских осложнений беременности растёт и достигает 22% [Katz J. и соавт., 2013; Wixey J.A., Chand K.K., 2017; Silver R.M., 2018]. Она зависит от этнической принадлежности и региона проживания беременных [Дегтярева Е.А., 2018; Cruz-Lemini M., Crispi F., 2012]. В России частота задержки роста и развития составляет 24% у доношенных и 18-40% у недоношенных детей [Стрижаков А.Н. и соавт., 2013; Петрова И.П., 2016; Близнецова Е.А., 2017].

Согласно теории «альфы и омеги» развитие плода в условиях декомпенсированного плацентарного кровообращения является причиной развития в постнатальной жизни гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома, а также ряда неврологических заболеваний [Chiossi G., 2017; Colella M., 2018; Flamant C., Gascoin G., 2013; Manning F.A., 2000; Vollmer B., 2019]. Тяжесть неблагоприятных постнатальных исходов, наблюдающихся в этих случаях, коррелирует со степенью недоношенности и незрелости новорожденных, родившихся в результате досрочного родоразрешения, осуществленного в интересах плода [Baschat A.A., 2010].

Задержка роста сочетается с задержкой созревания функциональных систем плода и, прежде всего, его центральной нервной системы, которая формируется, как правило, в условиях перинатальной гипоксии. При этом у новорожденных развивается равномерная или диссоциированная задержка становления тонических и рефлекторных реакций, а, в дальнейшем, около трети таких детей страдают неврологическими расстройствами – от минимальных мозговых дисфункций до тяжелых заболеваний. В современном акушерстве и неонатологии созданы алгоритмы, шкалы, центильные таблицы для выявления плодов/новорожденных с тяжелыми степенями задержки. Однако, все эти параметры позволяют выявить не более 75% случаев задержки роста новорожденных [Triunfo S., Figueras F. и соавт., 2016]. Многие исследования в настоящее время сосредоточены на тяжелых степенях задержки роста, которые приводят к детской инвалидизации [Blair E.M., Nelson K.B., 2015; Freire G. и соавт., 2015; Intyre S.M. и соавт., 2013]. При этом незначительные степени задержки роста плода/новорожденного и её доклиническая стадия обуславливают проблемы с процессами восприятия, познания, ухудшения памяти, со

способностью к концентрации внимания в постнатальной жизни [Triunfo S., Figueras F. и соавт., 2016]. Для диагностики такой «скрытой» задержки роста нужны дополнительные маркёры, характеризующие зрелость ЦНС плода, развивающиеся на протяжении всего онтогенеза человека. Одним из тестов, характеризующих координационную и интеграционную функции ЦНС, может быть цикл активность-покой, который является прообразом цикла бодрствование-сон у взрослых [Павлова Н.Г., 2010]. Отсутствие циклической организации поведения плода к 34/35 неделе, а также укорочение продолжительности в нем спокойного состояния, считают признаком, свидетельствующим о задержке функционального созревания координационной и интеграционной функций ЦНС [Белич А.И., 2010].

Известно, что развитие нормотрофного плода наблюдается при адекватных процессах васкуло- и ангиогенеза в плаценте. Последние находятся под контролем сосудистых факторов роста, таких как эндотелиальный (VEGF) и плацентарный (PIGF), изучению которых в последние годы придается большое значение [Макаров О.В., Волкова Е.В., 2013; Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., 2009; Shu-WeiLi, YiLing, 2014]. Анализ в плаценте экспрессии этих факторов, ее сопоставление с доплерометрическими параметрами плацентарного кровообращения и функциональными маркерами созревания ЦНС плода поможет глубже понять патогенез задержки развития плода, в т.ч. его ЦНС, обеспечив раннюю диагностику данного осложнения беременности, профилактики его неврологических последствий для плода и новорожденного в зависимости от степени задержки его роста с целью выбора адекватной тактики ведения беременности, выбора сроков и способа родоразрешения, а также постнатального неврологического сопровождения.

Цель исследования

Разработать и обосновать пренатальную диагностику нарушений созревания координационной и интеграционной функций ЦНС в III триместре беременности у плодов с задержкой роста.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности акушерского и соматического анамнеза, а также течения настоящей беременности у пациенток, имеющих в 34/35 недель задержку роста плода, оценить чувствительность и специфичность УЗ-фетометрии, проведенной в эти сроки для прогноза задержки роста новорожденного.

2. Сопоставить эффективность выявления задержки роста разной степени у новорожденных с помощью шкал Г.М. Дементьевой (1984), INTERGROWTH-21 и Т. Fenton (2013).
3. Изучить и сопоставить в 34/35 недель наличие и параметры цикла активность-покой у плодов, имеющих разную степень задержки роста.
4. Определить и сравнить экспрессию VEGF и PlGF в плацентах, полученных после срочных родов при физиологической беременности и у пациенток, имеющих задержку роста плода.
5. Провести сопоставление параметров цикла активность-покой, доплерометрических характеристик в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод и экспрессии VEGF и PlGF в плацентах при разной степени задержки роста плодов.
6. Обосновать и разработать алгоритм патогенетической пренатальной диагностики задержки созревания координационной и интеграционной функций ЦНС у плодов, имеющих задержку роста.

Научная новизна

На основании комплексной оценки параметров цикла активность-покой и его компонентов в 34/35 недель беременности обоснована пренатальная диагностика нарушений развития координационной и интеграционной функций ЦНС у плодов, имеющих задержку роста. Установлено, что более чем у половины таких плодов цикл активность-покой к этому сроку отсутствует, а поведение представлено только активным состоянием; у остальных плодов – на 68% укорочено спокойное состояние, а амплитуды сердечного ритма и моторно-кардиального рефлекса снижены на 36,3% и 41,7% соответственно по сравнению с аналогичными значениями при физиологической беременности.

Показано, что у 75% женщин, не имеющих критических нарушений плацентарной гемодинамики, нарастание гемодинамических нарушений в функциональной системе мать-плацента-плод приводит к увеличению тяжести задержки роста новорожденного ($r=0,36$; $p=0,037$), при этом в 25% случаев задержка роста и развития формируется при отсутствии расстройств плацентарной гемодинамики, а треть таких новорожденных имеет гипотрофию II-III степени тяжести по Г.М. Дементьевой (1984).

Показано, что номограммы INTERGROWTH-21 и Т. Fenton (2013) не позволяют диагностировать незначительные и доклинические степени задержки роста и развития у новорожденных, значимые для верификации задержки созревания кислородозависимых функциональных систем.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что в плацентах женщин, имеющих плодов с задержкой роста, наблюдаются двукратное снижение экспрессии PIGF и на 20% увеличенная экспрессия VEGF по сравнению с таковыми в плацентах женщин при физиологической беременности, полученных в срочных родах.

Выявлены особенности экспрессии сосудистых факторов роста в плаценте, обуславливающие повышение резистентности в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод: прямая корреляционная зависимость между площадью экспрессии в плаценте VEGF и ИР, ПИ в маточных артериях, а также ЦПО ($r_1=0,487$, $p_1=0,035$; $r_2=0,487$, $p_2=0,035$; $r_3=0,578$, $p_3=0,030$ соответственно); прямая корреляционная зависимость между площадью экспрессии PIGF в плаценте и ИР в артерии пуповины ($r=0,49$, $p=0,033$).

Показано, что параметры цикла активность-покой зависят от экспрессии сосудистых факторов роста в плаценте: выявлена обратная корреляционная зависимость между площадью экспрессии VEGF и амплитудами моторно-кардиального рефлекса и сердечного ритма ($r=-0,866$, $p=0,05$; $r=-0,866$, $p=0,05$ соответственно).

Установлено, что в целях дальнейшего уточнения неврологического исхода у новорожденных, имевших в 34/35 недель фетометрические параметры ниже 10 перцентилля для срока беременности, целесообразно оценивать росто-весовые показатели по шкале Г.М. Деметьевой (1984), обладающей большей чувствительностью в отношении диагностики ЗРР.

Разработана прогностическая модель, позволяющая с высокой степенью вероятности пренатально диагностировать плодов, имеющих риск задержки роста и развития разной степени тяжести, с учетом функционального созревания ЦНС; этот диагностический подход позволит оценивать возможности постнатальной адаптации у этих плодов и необходимость неврологической поддержки.

Положения, выносимые на защиту

1. У беременных, имеющих плодов с задержкой роста, в 75% случаев регистрируются гемодинамические нарушения плацентарного кровообращения, степень которых прямо коррелирует с тяжестью задержки; в 25% случаев плацентарное кровообращение не нарушено, однако треть новорожденных имеет гипотрофию II-III степени по Г.М. Деметьевой (1984). Номограммы INTERGROWTH-21 и T. Fenton не позволяют верифицировать незначительные и доклинические степени задержки роста и развития

новорожденных, что делает шкалу Г.М. Деметьевой предпочтительной для формирования неврологического прогноза.

2. Задержка роста и развития плода сопровождается у них нарушением становления цикла активность-покой к 34/35 неделе беременности: у 2/3 таких плодов цикл вообще не формируется, а поведение характеризуется только активным состоянием; у остальных – в цикле укорочено спокойное состояние и снижены амплитуды осцилляций сердечного ритма и моторно-кардиального рефлекса.
3. В патогенезе задержки становления цикла активность-покой имеют значение особенности экспрессии плацентарных сосудистых факторов PIGF и VEGF, обуславливающих повышение резистентности магистральных артерий плацентарного кровообращения. При этом созревание цикла активность-покой может быть нарушено и при отсутствии нарушений в магистральных артериях плацентарного кровообращения.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в работу СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», включены в материалы для обучения студентов и врачей кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Апробация работы

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (протокол № 7 от 16.02.2022 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень, рекомендованных ВАК российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Личный вклад автора

Автором совместно с научным руководителем выбрана тематика, предложена концепция и дизайн научного исследования. Автором лично сформирована база данных пациентов с исходами беременности, проведены обработка материала и статистический

анализ данных, анализ российских и зарубежных публикаций по теме диссертации, сбор клинико-анамнестических данных, ультразвуковые и кардиотокографические исследования с анализом цикла активность-покой. Автором было выполнено иммуногистохимическое исследование плацент. Лично автором написан и оформлен текст диссертации и научные публикации.

Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на российских и международных научно-практических конференциях как лично соискателем, так и в соавторстве.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста, иллюстрирована 5 рисунками и 12 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 154 источника, из которых 44 отечественных и 110 зарубежных.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 1, 4 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» и СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева» обследованы 61 беременная в 34/35 недель – срок достижения зрелости цикла активность-покой у плодов при одноплодии в физиологических условиях. Все пациентки, включенные в исследование, дали письменное согласие на участие в его проведении.

Группу сравнения составили 10 относительно здоровых женщин. Критериями включения пациенток в группу сравнения явились: одноплодная физиологическая беременность, срок гестации 34/35 недель, фетометрические показатели или предполагаемая масса плода выше 10 перцентиля, характерного для срока гестации.

Основная группа состояла из 51 пациентки. Критерии включения в основную группу исследования: одноплодная беременность; 34/35 недель гестации; фетометрические показатели или предполагаемая масса плода ниже 10 перцентиля для данного срока беременности. Критерии невключения в исследование: критические расстройства плацентарного кровообращения, тяжелая экстрагенитальная патология у матери. Основная группа обследованных женщин была разделена на две группы (А и В) в зависимости от наличия гипотрофии у новорожденных по шкале Г.М. Дементьевой(1984): группа А (n=7) – женщины, у новорожденных которых гипотрофия постнатально не была выявлена, группа В (n=44) – женщины, у новорожденных которых подтвердилась гипотрофия. В дальнейшем, пациентки группы В были разделены на 3 подгруппы по тяжести гипотрофии новорожденных: 1 подгруппа (n=18) – гипотрофия I степени; 2 подгруппа (n=14) – гипотрофия II степени; 3 подгруппа (n=12) – гипотрофия III степени. Кроме того, для выявления степени влияния гемодинамических нарушений в функциональной системе мать-плацента-плод на формирование ЗРРП, беременные группы В разделены на 2 группы: n=34 – пациентки, имевшие нарушения гемодинамики в функциональной системе мать-плацента-плод; n=10 – беременные, не имевшие нарушений плацентарного кровотока. Степень гемодинамических нарушений в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод оценивали по классификации Павловой Н.Г. и соавт. (2007), где I степень – нарушение маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровотока; II степень – сочетание нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока; III степень – централизация плодово-плацентарного кровотока с его перераспределением в сторону жизненно важных органов. Плоды, имевшие критические нарушения в магистральных артериях плодово-плацентарной циркуляции, в нашем исследовании отсутствовали, поскольку к 34/35 неделе такие беременные родоразрешены.

Всем пациенткам основной группы и группы сравнения проводили стандартное акушерское обследование, ультразвуковое исследование, включающее фетометрию, доплерометрию в магистральных артериях мать-плацента-плод с применением цветного доплеровского картирования, исследование и визуальный анализ цикла активность-покой у плодов по данным кардиотокографии. После срочных родов у женщин группы сравнения и основной группы В проводили забор плацентарной ткани из центральной зоны плаценты для иммуногистохимического анализа экспрессии VEGF и PlGF. Массо-ростовые параметры новорожденных оценивали по центильным таблицам Г.М. Дементьевой и соавт. (1984).

Ультразвуковые исследования проводили на диагностическом ультразвуковом аппарате Voluson-730 Expert (General Electric, США) с доплеровским блоком, предоставляющим возможность осуществлять триплексное сканирование, а именно

ультразвуковое изображение в В-режиме, цветное доплеровское картирование кровотока в исследуемом сосуде и одновременную регистрацию доплерограммы. Использовали трансабдоминальный конвексный датчик с частотой 2-9 МГц, работающий в импульсном режиме.

Кардиотографическое исследование проводили на аппарате Sonicaid Team Care (Oxford, Великобритания) в положении женщины бок-полубок в течение 90 мин. При оценке кардиотокограмм оценивали следующие параметры: среднюю (базальную) частоту сердечных сокращений плода; амплитуду осцилляции сердечного ритма (СР); амплитуду миокардиального рефлекса (МКР); наличие/отсутствие цикла активность-покой; продолжительность спокойного состояния в цикле активность-покой при его наличии.

Материал плацент из центральной части закрепляли в 10% нейтральном забуференном формалине, обезвоживали с помощью автоматической станции Leica TP1020 (Германия), а затем заливали в парафин по общепринятой методике. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, их окрашивали гематоксилином и эозином. Парафиновые срезы плаценты толщиной 5 мкм устанавливали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma, США). В качестве системы визуализации использовали Dako Cytomation LSAB2 System-HRP («Dako», Дания).

Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH 7,6. Визуализацию иммуногистохимической реакции выполняли по стандартной схеме. Для изучения содержания VEGF и PlGF использовали моноклональные антитела (1:100, Abcam, Великобритания). Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили на микрофотографиях, полученных с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400 (Япония), цифровой камеры Nikon DXM1200 (Япония), персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения АСТ-1, версия 2.12. Из фотосъемки исключали поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты. Фотосъемку производили на увеличении $\times 200$ (окуляр $10\times$, объектив $20\times$) с полным открытием апертуры диафрагмы при поднятом конденсоре в режиме Photo; время экспозиции 1/20 с; чувствительность камеры максимальная; размер изображения 3840×3072 пикселей; графический формат изображения JPEG (normal). Количественное определение экспрессии проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Относительную площадь содержания (S, %)

VEGF и PIGF (вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата. Оптическую площадь содержания VEGF и PIGF вычисляли в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера. Использование показателя т.н. «оптической плотности экспрессии», являющейся базовым параметром программы «Видео Тест-Морфология 5.0» для анализа оптических параметров микрофотографий, считали приемлемым, поскольку измерения осуществляли по аналогии со спектрофотометрическим анализом.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2007 и IBM SPSS Statistics 26. Описанные количественные данные были представлены в виде средневыворочного стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) в случае нормального распределения или в виде медианы (Me) и квартилей $Q1$ и $Q3$ в формате $Me (Q1; Q3)$ в случае распределения, отличного от нормального. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых выборок применялся критерий Манна-Уитни для двух выборок или Краскела-Уоллиса для большего количества групп. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Сравнения групп по качественным признакам проводились с помощью критерия χ^2 Пирсона или точному критерию Фишера. Все апостериорные сравнения проводились с поправкой Бонферрони. Для выявления возможной связи между показателями проводили корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена. Для построения прогностической модели применялся линейный дисперсионный анализ с пошаговым отбором параметров. При уровне $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном анализе соматического и акушерского анамнеза у беременных основной группы В и пациенток группы сравнения установлено, как и ожидалось, что у первых чаще встречались хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы и заболевания сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$). При этом, из акушерских осложнений настоящей беременности у женщин группы В чаще наблюдалась угроза её прерывания ($p = 0,036$), а также сочетание отеков беременных и гепатоза ($p = 0,036$), анемия беременных ($p = 0,048$).

Анализ способов и сроков родоразрешения у женщин группы сравнения и основной группы показал, что все женщины группы сравнения ($n = 10$) родоразрешились в срочных родах ($40,1 \pm 0,27$ недель): 9 из них спонтанно через естественные родовые пути, а одна

пациентка – экстренно путем операции кесарева сечения в связи со слабостью родовой деятельности. Женщины основной группы А также родоразрешались в срочных родах ($38,8 \pm 0,50$ недель) однако, больше половины из них (57,1%) – экстренно путем операции кесарева сечения ввиду отсутствия эффекта от родовозбуждения, наличия слабости родовой деятельности или начавшейся гипоксии плода в родах. Беременные основной группы В были родоразрешены значительно раньше ($p=0,000$), чем женщины группы сравнения в $36,7 \pm 0,39$ недель, в т.ч: 1 подгруппа $n=18$ (гипотрофия I степени) – в $37,7 \pm 0,34$ недель; 2 подгруппа $n=14$ (гипотрофия II степени) – в $36,5 \pm 0,37$ недель и 3 подгруппа $n=12$ (гипотрофия III степени) – в $35,9 \pm 0,48$ недель. Пациентки основной группы В были родоразрешены через естественные родовые пути ($n=12$), а остальные ($n=32$) – путем операции кесарева сечения. Досрочно родоразрешились 22 женщины группы В, из них 8 родили спонтанно, остальные – оперативным путем. Обнаружено, что чем тяжелее оказалась гипотрофия новорожденного, тем раньше было предпринято родоразрешение ($r=-0,475$; $p=0,001$). У пятой части пациенток ($n=9$) группы В выполнена операция кесарева сечения в плановом порядке по сочетанным показаниям (рубец на матке, рубцовая деформация шейки матки и др.) на фоне хронической плацентарной недостаточности, у оставшихся 52,3% женщин этой группы основным показанием к операции кесарева сечения, явилось нарушение функционального состояния плода при беременности и родах, из них 36,3% были экстренно прооперированы.

В 1980 году Г.М. Дементьевой были разработаны и повсеместно внедрены отечественные номограммы оценки развития доношенных и недоношенных новорожденных, основанные на их росто-весовых характеристиках и последующем выделении трех степеней тяжести гипотрофии [Дементьева Г.М., 1981]. Однако, в настоящее время рекомендуют использовать международные стандарты оценки роста доношенных новорожденных INTERGROWTH-21, разработанные под эгидой ВОЗ (2006), для выявления недостаточного питания и уменьшения риска метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у детей в дальнейшей жизни. Еще один международный стандарт рекомендован для оценки недоношенных новорожденных по центильным кривым T. Fenton [Villar J., Giuliani F., 2016; Fenton T.R., 2013; Рюмина И.И. и соавт., 2021].

Нами проведено сопоставление эффективности выявления по этим шкалам задержки роста у новорожденных, имевших пренатально фетометрические параметры ниже 10 перцентиля в 34/35 недель. Согласно номограммам Дементьевой Г.М. удалось выявить 20 доношенных новорожденных, имеющих задержку роста, в том числе 11 – I степени, 6 – II степени и 3 – III степени. У 7 доношенных новорожденных постнатально

гипотрофия не подтвердилась. Таким образом, шкала Дементьевой Г.М. демонстрирует 74% чувствительности и 100% специфичности в отношении прогноза рождения доношенных новорожденных с задержкой роста, имевших пренатально фетометрические показатели ниже 10 перцентиля в 34/35 недель гестации. Анализ этих же новорожденных по диаграмме INTERGROWTH–21 позволил выявить задержку роста только у 2 из этих доношенных, имеющих гипотрофию II степени, согласно номограммам Г.М. Дементьевой. Следовательно, чувствительность неонатальной шкалы INTERGROWTH–21 по выявлению задержки роста доношенных новорожденных в 10 раз ниже, чем шкалы Г.М. Дементьевой; она составляет всего 7,4% при 100% специфичности. Кроме того, согласно номограммам Г.М. Дементьевой удалось выявить 24 недоношенных новорожденных, имеющих задержку роста, в том числе 7 – I степени, 8 – II степени и 9 – III степени. При анализе по центильным таблицам Т. Fenton задержка роста выявлена только у 14 из этих недоношенных новорожденных, причем все имели гипотрофию II и III степени по Г.М. Дементьевой. Чувствительность и специфичность шкал Г.М. Дементьевой и Т. Fenton по выявлению недоношенных новорожденных с задержкой роста оценить не удалось, поскольку все новорожденные пациенток группы А родились в срочных родах.

Таким образом, нами установлено, что шкалы INTERGROWTH–21 и Т. Fenton нечувствительны к новорожденным, имеющим незначительные степени задержки роста, а в целях выявления малых степеней задержки целесообразно оценивать их росто-весовые показатели по шкале Г.М. Дементьевой.

Для выявления влияния гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы мать-плацента-плод на формирование задержки роста новорожденного, ретроспективно проанализировали их пренатальную встречаемость у женщин основной группы В в зависимости от тяжести выявленной гипотрофии у новорожденных. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Наличие и тяжесть гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы мать–плацента–плод у пациенток основной группы В, имеющих разную тяжесть гипотрофии новорожденных (n=44)

Гемодинамические нарушения		Основная группа В (n=44)		
		1 подгруппа (n=18)	2 подгруппа (n=14)	3 подгруппа (n=12)
отсутствуют (n=10)		7 (38,9%)	2 (14,3%)	1 (8,3%)
I степень (n=22)	МА (n=17)	7 (38,9%)	8 (57,1%)	2 (16,7%)
	АП (n=5)	2 (11,1%)	2 (14,3%)	1 (8,3%)
II степень (n=6)		2 (11,1%)	–	4 (33,3%)
III степень (n=6)		1 (5,5%)	2 (14,3%)	3 (25%)

Из таблицы 1 следует, что нарушения маточно-плацентарного кровотока наблюдались у 85,2% (n=29) всех женщин, имевших доплерометрические нарушения плацентарной гемодинамики. При этом, у 42% (n=12) из них они сочетались с нарушениями плодово-плацентарной гемодинамики. У 15% (n=5) беременных маточно-плацентарный кровоток не страдал, однако имелись стойкие нарушения кровообращения в артериях пуповины, не исчезающие при изменении положения тела пациентки на бок/полубок. Корреляционный анализ подтвердил, как и ожидалось, что чем более значимыми были пренатальные нарушения плацентарной гемодинамики у наших пациенток, тем тяжелее была задержка роста у их новорожденных ($r=0,36$; $p=0,037$).

Аналогичные данные приведены Е.В. Тимохиной (2012), Ю.А. Копыловой (2014), F. Figueras и соавт. (2008), которые показали, что нарастание степени тяжести задержки роста плода обусловлено прогрессирующими нарушениями маточно-плацентарного и плодового кровотоков [Тимохина Е.В., 2012; Копылова Ю.А., 2014; Figueras F. и соавт., 2008].

Отдельный интерес представляли женщины (n=10), включенные в основную группу В, у которых в 34/35 недель нарушения плацентарного кровообращения отсутствовали, но пренатальные фетометрические параметры были ниже 10 перцентиля, при этом постнатально подтвердилась задержка роста новорожденного. Все эти дети родились на 37 неделе беременности. Согласно внедренному в клиническую практику международному Delphi протоколу (2016) при отсутствии нарушений плацентарного кровотока задержку роста плода пренатально устанавливают, если предполагаемая масса плода менее 3 перцентиля, установленного для срока беременности [Gordijn S.J. и соавт., 2016]. В нашем исследовании таких пациенток оказалось 7. У трех из них новорожденные

родились с задержкой роста II и III степени, однако при нормальной резистентности артерий пуповины, ЦПО в их плодово-плацентарной циркуляции составило менее 5 перцентиля. Подобный эффект централизации мозгового кровотока при неизменном кровотоке в артерии пуповины и фетометрических параметрах менее 3 перцентиля рассматривают как фактор риска неблагоприятных перинатальных исходов; такие плоды плохо переносят родовой стресс [Bakalis S. и соавт., 2015]. Остальные 3 женщины с ненарушенным плацентарным кровотоком, имели фетометрические параметры между 5 и 10 перцентилями по отношению к сроку беременности, следовательно, согласно Delphi протоколу, эти плоды пренатально расцениваются как имеющие задержку роста. При этом, по шкале Г.М. Деметьевой все 3 новорождённых родились с задержкой роста I степени. Следовательно, в таких клинических случаях акушер–гинеколог не будет пренатально информирован об имеющейся у плода задержке роста, что негативно отразится на разработке тактики ведения родов. При этом, неонатолог не будет предупрежден о возможной затрудненной постнатальной адаптации новорожденного и необходимости организовать ему дальнейшее неврологическое сопровождение. При отсутствии у беременных нарушений плацентарного кровотока подобные ситуации часто наблюдаются в случае необходимости провести дифференциальную диагностику между малыми к сроку гестации и имеющими задержку роста плодами. Этот вопрос до сих пор представляет предмет дискуссии [Clausson B. и соавт., 2001; Gardosi J., Fransis A., 2009; Baschat A.A., 2018]. Для решения подобной задачи необходим дополнительный функциональный маркер, который поможет дифференцировать малых к сроку гестации и имеющих задержку роста плодов при отсутствии нарушений гемодинамики в функциональной системе мать-плацента-плод.

В последние годы многочисленные исследования посвящены изучению участия плацентарных сосудистых факторов роста (VEGF и PlGF) в патогенезе задержки роста плода. Установлено, что процессы васкулогенеза и ангиогенеза осуществляются под их контролем. Проведено изучение экспрессии PlGF и VEGF в центральных участках плаценты у пациенток группы сравнения (n=10) и основной группы В (n=12), родоразрешившихся в срочных родах. Данные иммуногистохимических показателей экспрессии VEGF и PlGF в плацентах женщин группы сравнения и основной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Иммуногистохимические показатели экспрессии VEGF и PIGF в плацентах женщин группы сравнения и основной группы, родоразрешившихся в срочных родах

Показатели экспрессии	PIGF		VEGF	
	Группы пациенток		Группы пациенток	
	основная группа (n=12)	группа сравнения (n=10)	основная группа (n=12)	группа сравнения (n=10)
Относительная площадь экспрессии (%)	6,30** (5,25;7,36)	11,39 (4,40;18,39)	5,45** (3,93;6,92)	4,07 (1,66;6,49)
Средняя яркость экспрессии (у.е.)	178,34 (173,66;183,0)	175,18 (165,18;185,1)	165,65* (157,96;183,01)	175,18 (165,18;185,18)

Примечание: * $p < 0,05$ дано по отношению к группе сравнения

** $p < 0,01$ дано по отношению к группе сравнения

Из таблицы 2 видно, что в плацентах, полученных в срочных родах, относительная площадь экспрессии PIGF была в 2 раза меньше, а относительная площадь экспрессии VEGF на 20% больше у женщин основной группы, по сравнению с таковыми группы сравнения. Кроме того, выявлено, что средняя яркость экспрессии VEGF в плацентах женщин основной группы была меньше на 7%, чем в плацентах женщин группы сравнения. Средняя яркость экспрессии PIGF в плацентах сопоставимых групп достоверно не различалась.

Известно, что под влиянием VEGF материнские сосуды изменяются таким образом, чтобы обеспечить циркуляцию крови в маточно-плацентарном бассейне [Redman C.W., Sargent I.L., 2005]. Установлено, что чем больше была площадь экспрессии VEGF в центральной зоне плаценты, тем выше была резистентность маточных артерий, а также ЦПО ($r_1=0,487$, $p_1=0,035$; $r_2=0,487$, $p_2=0,035$; $r_3=0,578$, $p_3=0,030$).

PIGF обеспечивает пролиферацию вневорсинчатого трофобласта, при этом не оказывая влияния на процессы его миграции и инвазии [Torry D.S., Hinrichs M., 2004]. Нами установлено, что чем меньше была площадь экспрессии PIGF, тем больше было сопротивление кровотоку в артерии пуповины ($r=0,49$; $p=0,033$). Вышеперечисленное свидетельствует о том, что доплерометрические параметры в сосудах плацентарного кровообращения отражали степень морфологических расстройств сосудистой сети плаценты.

Известно, что морфофункциональные расстройства в функциональной системе мать-плацента-плод сопровождаются задержкой роста и развития плода, прежде всего, его кислородоёмких систем, таких как ЦНС. Ведущими факторами, предопределяющими перинатальный неврологический исход, большинство авторов считают гестационный возраст и массу плода при родоразрешении [Hernandez-Andrade E. и соавт., 2013;

Baschat A.A., 2014]. Однако, прогностически значимые пренатальные маркеры перинатальных неврологических нарушений до сих пор не определены.

Одним из немногих чувствительных пренатальных показателей, характеризующих зрелость ЦНС плода, является цикл активность-покой. Он формируется на протяжении всего онтогенеза человека, а его нарушения свидетельствуют о задержке созревания координационной и интеграционной функций ЦНС [Obido A.O., Patel K.R., 2014]. Отсутствие циклической организации поведения плода к 34/35 неделе, а также укорочение в цикле продолжительности спокойного состояния, считают признаком, свидетельствующим о задержке функционального созревания ЦНС [Павлова Н.Г., 2000; Белич А.И., 2010].

В нашем исследовании установлено, что к 34/35 неделе беременности у 53% плодов женщин основной группы цикл активность-покой отсутствовал, в том числе у двух плодов пациенток группы А. Установлено, что к 34/35 неделям беременности цикл активность-покой не формировался одинаково часто у плодов женщин, имевших и не имевших нарушения плацентарной гемодинамики. При этом, было установлено, что чем тяжелее были расстройства плацентарного кровообращения, тем реже у плода формировался цикл активность-покой ($r=-0,39$; $p=0,021$).

Таким образом, компоненты цикла удалось выявить только у 47% плодов женщин основной группы. Следовательно, больше половины плодов женщин этой группы, включая тех из них, у которых постнатально не удалось выявить задержку роста плода даже по номограммам Г.М. Дементьевой, имели выраженную задержку развития ЦНС.

Проведено сопоставление параметров цикла активность-покой у плодов, его имевших в 34/35 недель беременности, пациенток основной группы и группы сравнения. Полученные данные приведены на рисунке 1.

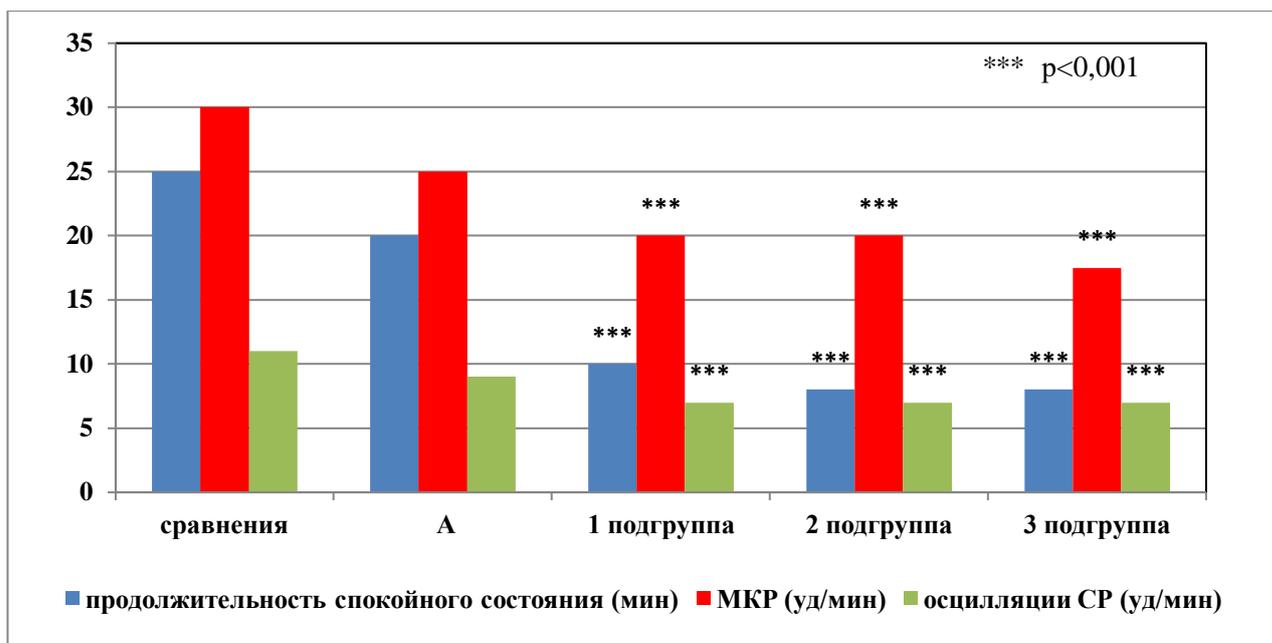


Рисунок 1 – Сопоставление параметров цикла активность–покой у плодов женщин основной группы и группы сравнения в III триместре беременности

Примечание: р дано по сравнению с группой сравнения

Из рисунка 1 видно, что у плодов основной группы А, имевших компоненты цикла его параметры не отличались от таковых плодов группы сравнения. У плодов основной группы В продолжительность спокойного состояния в цикле активность-покой была уменьшена более чем на половину (на 68% у 3 подгруппы) по отношению к таковой у плодов группы сравнения. Кроме того, у плодов основной группы наблюдались более низкие амплитуды СР (ниже на 36,3% у 3 подгруппы) и МКР (ниже на 41,7% у 3 подгруппы) по сравнению с таковыми группы сравнения. Проанализирована взаимосвязь между экспрессией в плаценте сосудистых факторов VEGF и PlGF и компонентами цикла активность-покой, оценивая зрелость координационной и интеграционной функций ЦНС. Корреляционный анализ показал, что амплитуды МКР, осцилляции СР обратно зависят от экспрессии VEGF ($r_1 = -0,866$; $p_1 = 0,05$; $r_2 = -0,866$; $p_2 = 0,05$, соответственно). Подобной зависимости с экспрессией PlGF не установлено. Этот факт свидетельствует о том, что VEGF является фактором первой очереди, влияющим на эффективность маточно-плацентарного кровотока, а в последующем на созревание ЦНС плода.

Сопоставление в цикле активность-покой продолжительности спокойного состояния, амплитуд осцилляций СР и МКР плодов пациенток, имевших и не имевших нарушений плацентарной гемодинамики, представлена на рисунке 2.

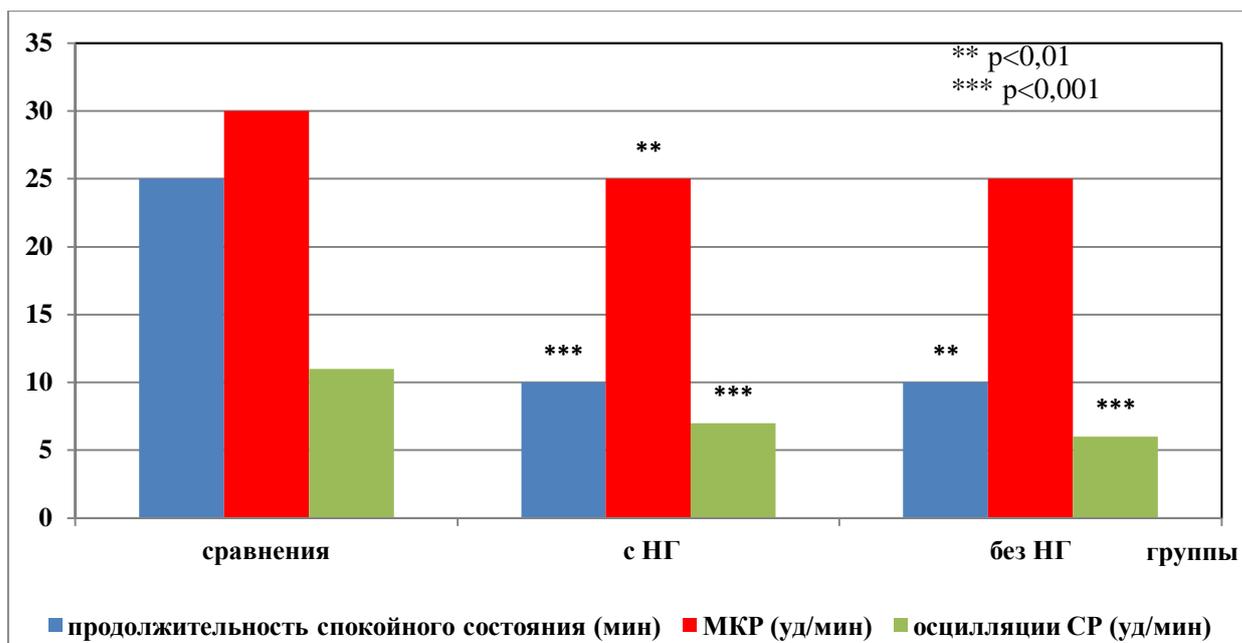


Рисунок 2 – Сопоставление параметров цикла активность–покой у плодов женщин группы сравнения и основной группы, имевших (с НГ) и не имевших нарушений плацентарной гемодинамики (без НГ)
 Примечание: р дано по сравнению с группой сравнения

Из рисунка 2 видно, что у плодов женщин, имевших и не имевших нарушений плацентарной гемодинамики, продолжительность спокойного состояния в цикле активность–покой была равнозначно уменьшена на 50% по отношению к таковой у плодов женщин группы сравнения. Помимо этого, у этих плодов наблюдались более низкие амплитуды СР (на 45 и 57%, соответственно) и МКР (18,7 и 19,8%, соответственно). Показано, что чем тяжелее была у плодов степень тяжести задержки роста, тем меньше была продолжительность спокойного состояния ($r=-0,35$; $p=0,05$). Кроме того, установлено, что характер плацентарной гемодинамики влияет на параметры (амплитуды МКР, СР) цикла активность-покой плода. В тех же случаях, когда цикл наблюдался, регистрировалась его укороченная спокойная фаза.

Наше исследование, выполненное у женщин, имеющих плодов разной степени тяжести задержки роста, подтвердило выводы Н.Г. Павловой (2000) об универсальном характере цикла активность-покой как функционального маркера задержки созревания ЦНС плода [Павлова Н.Г., 2000]. Так, изучение в 34/35 недель беременности становления цикла активность-покой у плодов из группы риска по развитию задержки роста позволяет выявить тех их них, у которых задерживается созревание координационной и интеграционной функций ЦНС при наличии доклинической и начальной стадий задержки роста.

Таким образом, проведенное нами комплексное исследование, включающее фетометрическое и доплерометрическое исследования кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод, выполненное в 34/35 недель, дополненное анализом экспрессии сосудистых факторов роста в плаценте позволило патогенетически обосновать целесообразность включения цикла активность-покой в алгоритм обследования при ЗРП. Нарушение становления в онтогенезе цикла активность-покой свидетельствует о задержке созревания координационной и интеграционной функций ЦНС плода, что позволяет пренатально поставить диагноз ЗРП и обеспечить адекватную тактику родоразрешения и постнатального неврологического сопровождения.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки, у которых в 34/35 недель отсутствуют критические нарушения плацентарного кровотока, но имеется задержка роста плода, в половине случаев досрочно родоразрешаются, чаще операцией кесарева сечения (63,7%); в 1/3 случаев ввиду нарушения функционального состояния плода. Чувствительность и специфичность УЗ-фетометрии в отношении выявления задержки роста плода в этот срок составляет 74% и 100% соответственно.

2. У 75% беременных, имеющих в 34/35 недель плодов с задержкой роста, нарастание нарушений плацентарной гемодинамики сопровождается увеличением тяжести задержки роста, выявляемой у новорожденных ($r=0,36$; $p=0,037$); у остальных 25% женщин задержка роста плода различной степени тяжести развивается при отсутствии нарушений кровообращения в магистральных артериях плацентарного кровотока.

3. Задержка роста сопровождается нарушением становления у плода цикла активность-покой: в 34/35 недель у 2/3 цикл вообще не формируется, а поведение представлено только активным состоянием, у остальных – на 68% укорочено спокойное состояние и снижены амплитуды осцилляций СР и МКР на 36,3% и 41,7% соответственно.

4. В плацентах, полученных в срочных родах, у женщин, имеющих плодов с задержкой роста, наблюдается снижение в 2 раза площади экспрессии PIGF и увеличение на 20% VEGF по сравнению с таковыми показателями у женщин при физиологической беременности.

5. Цикл активность-покой является универсальным маркером, позволяющим при его полном отсутствии или анализе компонентов пренатально в 34/35 недель

верифицировать задержку созревания координационной и интеграционной функций ЦНС плода; амплитуды его компонентов обратно коррелируют с гемодинамическими расстройствами в функциональной системе мать-плацента-плод ($r=-0,39$; $p=0,021$); со степенью тяжести гипотрофии новорожденного ($r=-0,35$; $p=0,05$), а также с площадью экспрессии VEGF ($r=-0,866$; $p=0,05$; $r=-0,866$; $p=0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В 34/35 недель всем беременным, имеющим по данным ультразвуковой фетометрии плодов с задержкой роста (менее 10 перцентиля к гестационному сроку), независимо от результатов доплерометрического исследования целесообразно:

1) с целью выявления группы риска по рождению детей с нарушением координационной и интеграционной функций ЦНС провести визуальную оценку цикла активность-покой методом КТГ; маркером нарушений является полное отсутствие цикла или, при возможности его верификации, укорочение менее 20 минут спокойного состояния в цикле активность-покой;

2) для пренатального прогнозирования наличия и тяжести задержки роста новорожденного, учитывающего степень зрелости ЦНС, следует рассчитать прогностические индексы F1 и F2 (основного и подтверждающего), использующие шкалу Г.М. Дементьевой:

$$F1 = -4,899 + 0,139ПСС + 0,695ИР МА + 0,001ПМП$$

$$F2 = 1,927 - 0,013ПСС + 2,688ИР МА - 0,002ПМП,$$

где ПСС – продолжительность спокойного состояния;

ИР МА – индекс резистентности маточных артерий;

ПМП – предполагаемая масса плода

Примечание:

$F1 > 1,3495$ – задержка роста плода отсутствует;

$-0,993 < F1 < 1,3495$ – имеется задержка роста и развития плода, соответствующая задержке роста новорожденного 1 степени;

$F1 < -0,993$ – имеется задержка роста и развития плода, соответствующая задержке роста новорожденного 2, 3 степени;

$F2 < -0,2505$ – задержка роста плода отсутствует;

$-0,133 > F2 > 0,2505$ – задержка роста и развития плода, соответствующая задержке роста новорожденного 1 степени;

$F2 > -0,133$ – задержка роста и развития плода, соответствующая задержке роста новорожденного 2, 3 степени.

После расчета индексов F1 и F2 требуется определить положение точки пересечения координат F1 и F2 на территориальной карте пренатального прогноза наличия и тяжести задержки роста и развития у новорожденного:

Территориальная карта

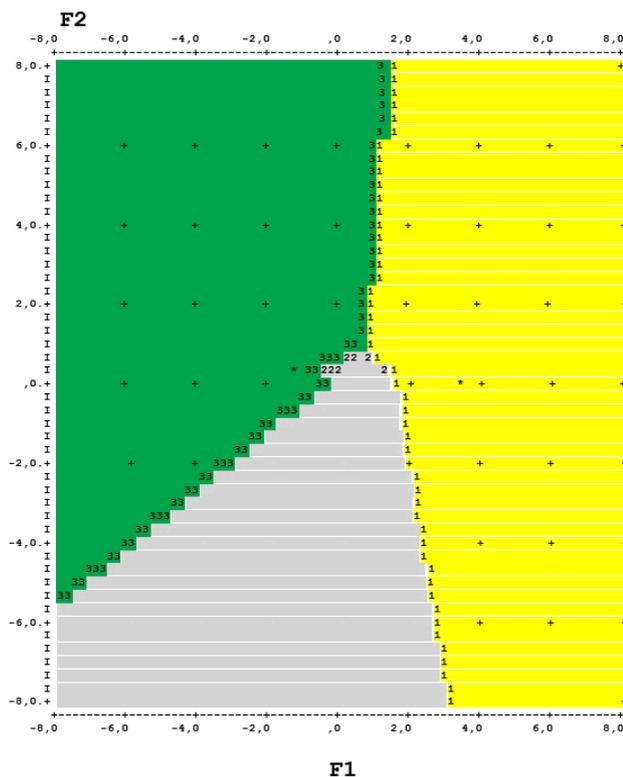


Рисунок 3 – Территориальная карта, пренатального прогноза наличия и тяжести задержки роста и развития у новорожденного

Примечание:

- ЗРРП отсутствует
- ЗРРП I степени
- ЗРРП II-III степени

3) с целью своевременной профилактики неврологических нарушений целесообразно оценивать росто-весовые показатели у новорожденных группы риска по шкале Г.М. Дементьевой (1984).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дюсембинова, Ш.Д. Особенности созревания центральной нервной системы у плодов, имеющих задержку развития / Ш.Д. Дюсембинова // XIII Всероссийская конференция с международным участием «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье»: тез. докл. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 98-99.

2. Дюсембинова, Ш.Д. Особенности формирования цикла активность-покой у плодов, имеющих задержку развития / Ш.Д. Дюсембинова // IV Ежегодная научная конференция

молодых ученых и специалистов «Репродуктивная медицина: взгляд молодых-2013»: тез. докл. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 27-29.

3. Дюсембинова, Ш.Д. Особенности формирования цикла активность-покой у плодов, развивающихся на фоне нарушений внутриплацентарного кровотока/ Ш.Д. Дюсембинова // Материалы V Ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов «Репродуктивная медицина: взгляд молодых-2014»: тез. докл. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 24-26.

4. Дюсембинова, Ш.Д. Показатели плацентарной экспрессии виментина и плацентарного лактогена при хронической плацентарной недостаточности/ Ш.Д. Дюсембинова, А.О. Дробинцева // VI Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов «Репродуктивная медицина: взгляд молодых-2015»: тез. докл. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 12-14.

5. Дюсембинова, Ш.Д. Экспрессия в плаценте сосудистых факторов роста в конце физиологической беременности / Ш.Д. Дюсембинова, М.В. Шувалов // Международная конференция молодых ученых и специалистов «Репродуктивная медицина: взгляд молодых - 2016»: тез. докл. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 12-13.

6. Зависимость внутриплацентарного кровотока от показателей плацентарной экспрессии виментина и лактогена / Ш.Д. Дюсембинова, А.О. Дробинцева, А.К. Соснина [и др.]// III Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»: тез. докл. – Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.LXIV (спецвып). – С. 35-36.

7. Локальная экспрессия сигнальных молекул отражает состояние внутриплацентарного кровотока / Ш.Д. Дюсембинова, А.О. Дробинцева, А.Н. Закурина [и др.]// «Молекулярная медицина». – 2017. – Т.15, № 2. – С. 28-32.

8. Закурина, А.Н. Допплерометрические параметры плацентарного кровотока как зеркало морфологических нарушений в плаценте / А.Н. Закурина, Ш.Д. Дюсембинова, Н.Г. Павлова //III международный конгресс «Гемостаз, тромбоз и репродукция»: тез. Докл. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 12-14.

9. Павлова, Н.Г. Особенности формирования цикла активность-покой у плодов, имеющих задержку роста и развития / Н.Г. Павлова, Ш.Д. Дюсембинова // Акушерство и гинекология. – 2020. – Т.1. – С. 104-109.

10. Павлова, Н.Г. Сопоставление пренатальных функциональных маркеров задержки роста и развития плода с экспрессией сосудистых факторов роста в плаценте / Н.Г. Павлова, Ш.Д. Дюсембинова, К.А. Кликунова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2021. – Т.8, № 3. – С. 139-147.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- PIGF – плацентарный фактор роста
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
АП – артерий пуповины
ЗРР – задержка роста и развития
ЗРРП – задержка роста и развития плода
ИР – индекс резистентности
КТГ – кардиотокография
МА – маточные артерий
МКР – моторно-кардиальный рефлекс
НГ – нарушения гемодинамики
ПИ – пульсационный индекс
ПМП – предполагаемая масса плода
ССС – сердечно-сосудистая система
ЦНС – центральная нервная система
ЦПО – церебро-плацентарное отношение